

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-127585

(43)Date of publication of application : 21.05.1996

(51)Int.Cl.

C07F 7/18  
// C07D405/06  
C07M 7:00

(21)Application number : 06-276395

(71)Applicant : UBE IND LTD  
NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 10.11.1994

(72)Inventor : HARADA KATSUMASA  
MATSUSHITA AKIO  
KAWACHI YASUHIRO  
SASAKI HIROSHI

(30)Priority

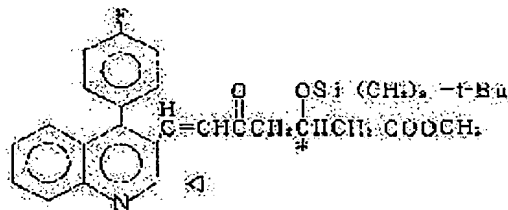
Priority number : 06212960 Priority date : 06.09.1994 Priority country : JP

## (54) OPTICALLY ACTIVE 3-OXY-5-OXO-5-HEPTENOIC ACID DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound useful as a synthetic intermediate for a blood cholesterol lowering agent.

CONSTITUTION: A methyl (3R,6E)-3-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-7-[2'-cyclopropyl-4'-(4"-fluorophenyl) quinolin-3'-yl]-5-oxo-6-heptenoate of the formula. The compound of the formula is obtained in good yield for a short time by reacting (A) 2-cyclopropyl-4-(4'-fluorophenyl)-3-quinolinecarboxyaldehyde with (B) methyl (R)-3-tert-butyl dimethylsilyloxy-6-dimethoxyphosphinyl-5-oxo-hexanoate in the presence of potassium carbonate in an aliphatic alcohol solvent. Furthermore, the aliphatic alcohol solvent preferably mainly contains a secondary or a tertiary aliphatic alcohol and further contains about 30-20000ppm moisture.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

29.03.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of

rejection]

[Date of extinction of right]

## \* NOTICES \*

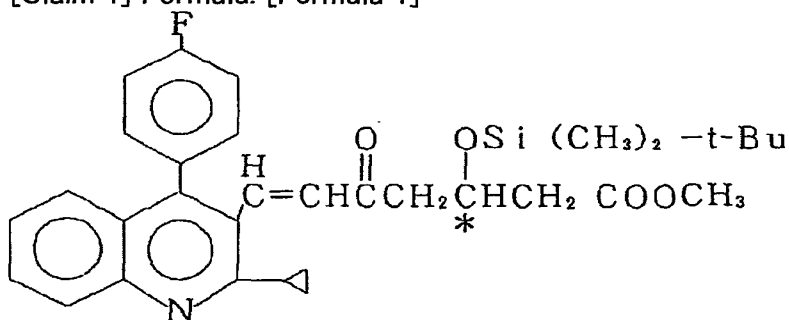
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

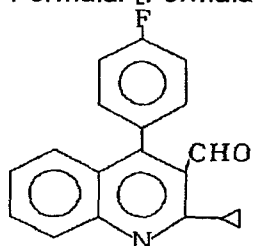
## CLAIMS

[Claim(s)]

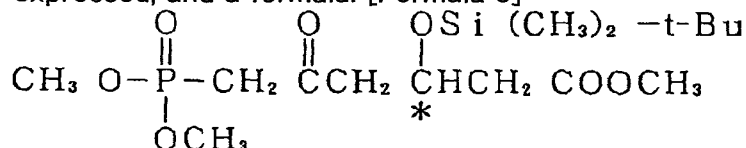
[Claim 1] Formula. [Formula 1]



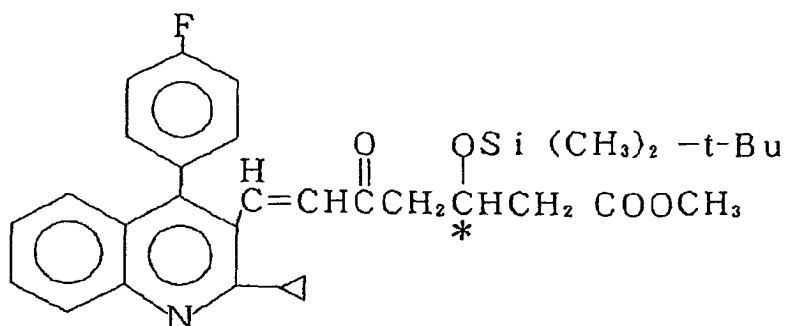
-3-[(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI]-7 come out of and expressed (3R, 6E) — a - [2'-cyclopropyl-4'-(4"-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5-oxo-6-heptene acid methyl ester [Claim 2]  
Formula. [Formula 2]



The 2-cyclopropyl-4-(4'-fluoro phenyl)-3-quinoline carboxy aldehyde come out of and expressed, and a formula. [Formula 3]



(R) A -3-tert-butyldimethyl silyloxy-6-dimethoxy HOSUFINIRU-5-oxo hexanoic-acid methyl ester is made to react under existence of potassium carbonate and in a fatty alcohol solvent, and it is a formula. [Formula 4]



-3-[(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI]-7 come out of and expressed (3R, 6E) -- a - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5-oxo-6-heptene acid methyl ester -3-[(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI]-7 characterized by making it generate (3R, 6E) -- the process of a - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5-oxo-6-heptene acid methyl ester [Claim 3] The process according to claim 2 which is the solvent with which fatty alcohol mainly contains the 2nd class or the 3rd class fatty alcohol.

[Claim 4] The process according to claim 2 in which a fatty alcohol solvent contains about 30-20,000 ppm of moisture.

---

[Translation done.]

## \* NOTICES \*

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

## [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] this invention is (R [ 3 ],E[ 6 ])-3 - [(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5-oxo -6 - Oxy- [ which is a heptene acid methyl ester / new / optical activity / 3-] -5 - Oxo -6 - It is related with a heptene acid derivative and its process. The above-mentioned (R [ 3 ],E[ 6 ])-3 - [(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - A heptene acid methyl ester In case the cholesterol fall agent in blood [a 4-hydroxy-3-methyl glutaryl-5-(human menopausal gonadotrophin) Co-A reductase inhibitor] is compounded, it is intermediate field. It is useful.

[0002] -3 which is the purpose compound of this invention (3R, 6E) - [(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - A heptene acid methyl ester applies to the method indicated by JP,5-178841,A correspondingly, and is hydrogen fluoride. It uses and is \*\* tert. - Butyldimethylsilyl-ization is performed (3R, 6E). - 7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -3 - Hydroxy - 5 - Oxo -6 - A heptene acid methyl ester is guided. Furthermore, a diethyl methoxy borane, A sodium borohydride (NaBH<sub>4</sub>) It uses and Singh reduction is performed. - (3R, 5S, 6E) 7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -3 and 5- Dihydroxy -6 - It can guide to a heptene acid methyl ester.

[0003] Make it above. -7 manufactured (3R, 5S, 6E) - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -3 and 5- Dihydroxy -6 - A heptene acid methyl ester For example, journal chemistry OBU (Journal of Medicinal Chemistry) May Day SHINARU If it will process with a sodium hydroxide and a hydrochloric acid in 1985 according to the 28th volume, No.3, and the method of a 347-358-page publication 4-hydroxy - 3 - Methyl glutaryl-5- (human menopausal gonadotrophin) Co-A reductase prevention activity (E) which it has -6 - (S) - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-RUORO phenyl) quinoline -3'-IRUE thenyl] 3, 4, 5, 6-tetrahydro - 4 - [ (R) - Hydroxy-2H - Pyran -2 - ON (henceforth the last compound) ] It can obtain.

[0004]

[Description of the Prior Art] Racemic modification of the last compound and its process are indicated by JP,1-279866,A. The process is \*(E)-3. - A [4'---(4''-fluoro phenyl)2'-cyclo propyl quinoline -3'-IRU] propene aldehyde and ethyl acetoacetate. It is made to react and is (Ethyl E)-7. - [4'---(4''-fluoro phenyl)2'-cyclo propyl quinoline -3'-IRU] -5 - Hydroxy - 3 - Oxo hept - 6 - Enoate (henceforth 1 hydroxyl-group compound) is obtained. \*\* Return 1 obtained hydroxyl-group compound and it is (Ethyl E)-3 and 5-. Dihydroxy -7 - [4'---(4''-fluoro phenyl)2'-cyclo propyl quinoline -3'-IRU] - Hept - 6 - Enoate (henceforth 2 hydroxyl-group compounds) is obtained. \*\* Understand the ester of 2 obtained hydroxyl-group compounds an added water part (+---). - (E) -3 and 5- Dihydroxy -7 - [4'---(4''-fluoro phenyl)2'-cyclo propyl quinoline -3'-IRU] hept - 6 - An en acid is obtained. Moreover, the optical-resolution method of racemic modification of the last compound is indicated by JP,5-178841,A. The optical-resolution method is \*(+---). - (E) -3 and 5- Dihydroxy -7 - [4'---(4''-fluoro phenyl)2'-cyclo propyl quinoline -3'-IRU] hept - 6 - An en acid and D - (+) - Phenethylamine. It is made to react and is (E)-3. - (R)

-5 - (S) - Dihydroxy -7 - [4'-(4"-fluoro phenyl)2'-cyclo propyl quinoline -3'-IRU] hept - 6 - An en acid and D - (+) - A phenethylamine salt is obtained. \*\* It was the method of making 1N-hydrochloric acid acting on this salt, and leading to the last compound.

[0005] 2 hydroxyl-group compounds with which 1 hydroxyl-group compound is manufactured by racemic modification, and this method performed Singh reduction for this reason, and was acquired are also obtained by racemic modification. Therefore, since a \*\*2 \*\* asymmetric carbon atom exists, alternative racemization is difficult and it is necessary to manufacture an unnecessary compound with unrecoverable reverse optical arrangement. \*\* The division yield by optical resolution is bad. It was not the method of being industrially satisfied with the point to say.

[0006] There is a method as shown below as a method of making an aromatic aldehyde and a hydroxyglutaric acid ester derivative reacting, and manufacturing a 3-oxy-5-oxo-6-heptene acid derivative.

\*\* biotechnology ORUGA nick and — May Day SHINARU Chemistry a letter (Bio-organic & Medicinal Chemistry letters, 1991, one volume, No.3, 161 - 164 pages) — as an aromatic aldehyde As a benzaldehyde and a hydroxyglutaric acid ester derivative, a (R)-3-[(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-6-(dimethoxy HOSUFINIRU)-5-oxo methyl hexanoate Under existence of the inside of an acetonitrile solution and lithium chloride, As a base It is made to react using a 1 and 8-[5, 4, and Diazabicyclo O] undecane-7-en (for it to be called Following DBU). a -(R [ 3 ], 6E)3-[(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-5-oxo-7-phenyl-6-heptene acid methyl The method of acquiring is indicated. However, in above-mentioned method \*\*, yield was not the method of being industrially satisfied with 71% and a low point.

[0007] \*\* Journal OBU May Day SHINARU In chemistry (Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 34 volumes, No.1, 367-373 page), it is a heterocycle aromatic aldehyde. A 4-[6-fluoro-4-(4-fluoro phenyl)-2-(1-methylethyl)-3-quinoline carboxy aldehyde, (3R, 1', and S)-1-(1'-naphthyl) ethyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-6-(dimethyl HOSUFINIRU)-5-OKISO-hexanoate as a hydroxyglutaric acid ester derivative The inside of a dichloromethane solution, It is made to react using the bottom DBU of existence of lithium chloride. [R- (R\* and R\*)] -1-phenylethyl-3-[(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-7-[6-fluoro-4-(4-fluoro phenyl)-2-(1-methylethyl)-3-kino RINIRU]-5-oxo-6-HEPUTENOE-TO The method of acquiring is indicated. However, this method \*\* was not the method which yield satisfies industrially in respect of 33% and a low.

[0008] \*\* Journal OBU ORUGA nick To chemistry (Journal of organic Chemistry, 1992, 57 volumes, No.6, 1935 - 1937 pages), it is an aliphatic aldehyde. (1S, 2S, 4aR, 6S and 8S, 8aS)-1, 2, 4a, 5, 6, 7, 8, and 8a-octahydro-2-methyl - 8-[(2'', 2''- dimethyl -1''-OKISO-butyl) OKISHI]-6-[(E)-1-propenyl] naphthalene-1-carbaldehyde, As a hydroxyglutaric acid ester derivative, a (R)-3-[(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-6-(dimethoxy HOSUFINIRU)-5-oxo hexanoic-acid methyl ester It is made to react among an isopropanol solution, using potassium carbonate or a cesium carbonate as a base. A methyl (1S, 2S, 4aR, 6S and 8S, 8aS, 3'R)-7' - [1, 2,a [ 4 ] and 5, 6, 7, 8, and 8a-octahydro-2-methyl-8-[(2'', 2''- dimethyl -1''-OKISO-butyl) OKISHI]-6-[(E)-1-propenyl] naphtha RENIRU]-3'-[(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-5' - Oxo -6' - The method of obtaining HEPUTENOE-TO is indicated.

[0009] However, this method \*\* had the very slow reaction rate, by the time the reaction was completed, two - three days were needed, and moreover, the invert ratio was as low as 25%, and it was not the method of also satisfying yield industrially in respect of a low. Moreover, a cesium carbonate is used as a base and it is tert. - Although the method of performing the same reaction in a butanol solution was also indicated, this method also had the slow reaction rate, was as low as 78% after the reaction start in the 4th day, and was not the method of being industrially satisfied with the point that yield is also 53%. [ of the raw material invert ratio ] both [ therefore, ] well-known process \*\* - \*\* — although — as the industrial method of obtaining an optical activity 3-oxy-5-oxo-6-heptene acid derivative, it was dissatisfied

[0010]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] As a result of inquiring wholeheartedly, while using a fatty alcohol solvent as a solvent that this invention person should improve the trouble in the aforementioned well-known process Potassium carbonate is used as a base. 2-cyclo propyl-4--

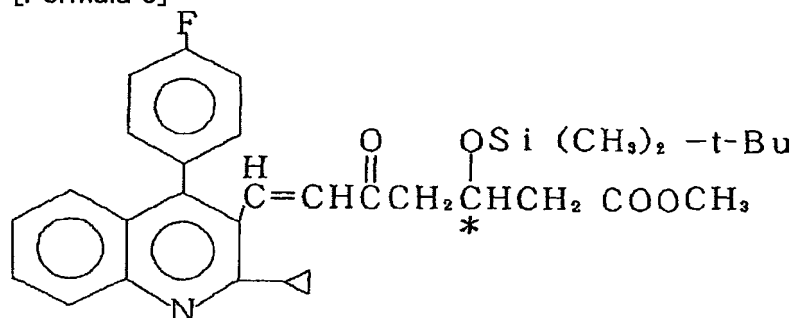
(4'-fluoro phenyl) 3 - A quinoline carboxy aldehyde and (R)-3-tert-butyldimethyl silyloxy -6 - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - By making an oxo hexanoic-acid methyl ester react Oxy-[ new / optical activity / 3-] -5 - Oxo-6- a heptene acid derivative ( ; it is also called the purpose compound below --) (R [ 3 ],E[ 6 ])-3 - [(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI]-7-[2' - cyclo propyl-4-quinoline (4''-fluoro phenyl) -3'-IRU]-5 - Oxo -6 - Heptene acid methyl ester It obtains. By using this purpose compound, without having not manufactured an unnecessary compound but performing optical resolution, it found out that the last specified substance was obtained and this invention was completed.

[0011] Therefore, this invention aims at offering the method of manufacturing the purpose compound and the purpose compound with sufficient yield. this invention New (3R, 6E) -3-[ ( ) [ tert-] Butyldimethylsilyl OKISHI] -7 - [2'- Cyclo propyl-4'- Quinoline-3'-IRU]-5- (4''-fluoro phenyl) Oxo -6 - A heptene acid methyl ester, and a 2-cyclo propyl-4-(4'-fluoro phenyl)-3-quinoline carboxy aldehyde and (R)-3-tert-butyldimethyl silyloxy -6 - Dimethoxy HOSUFINIRU-5- An oxo hexanoic-acid methyl ester is made to react under existence of potassium carbonate and in a fatty alcohol solvent. -3 [ new (3R, 6E) in a short time ] - [(tert-butyldimethylsilyl ) OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - A heptene acid methyl ester It aims at offering the method of manufacturing with sufficient yield.

[0012]

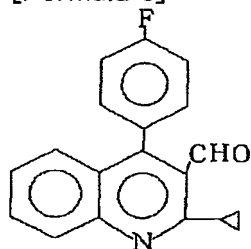
[Means for Solving the Problem] Invention of the 1st of this invention is a formula. [0013]

[Formula 5]



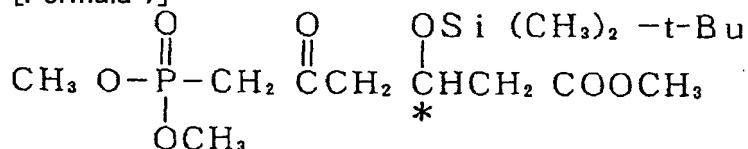
[0014] -3- come out of and expressed (3R, 6E) [(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI]-7-[2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5- Oxo-6- a heptene acid methyl ester -- being related [0015] Invention of the 2nd of this invention is a formula. [0016]

[Formula 6]



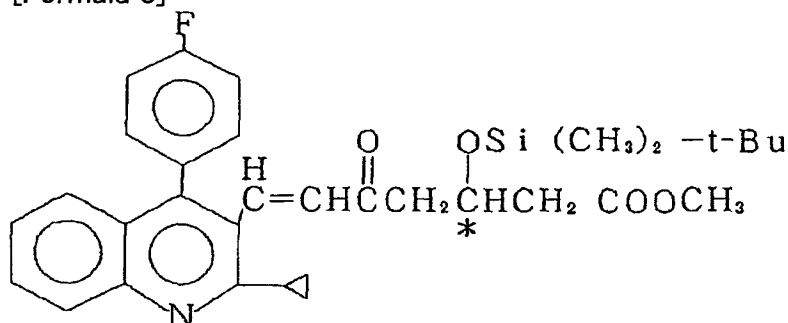
[0017] It is come out and expressed. 2-cyclo propyl-4-(4'-fluoro phenyl)-3 - A quinoline carboxy aldehyde and formula. [0018]

[Formula 7]



[0019] (R)-3-tert-butyldimethyl silyloxy -6 come out of and expressed - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - An oxo hexanoic-acid methyl ester is made to react under existence of potassium carbonate and in fatty alcohol, and it is a formula. [0020]

[Formula 8]



[0021] -3- come out of and expressed (3R, 6E) [(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI]-7-[2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5- Oxo-6- A heptene acid methyl ester Making it generate -3 by which it is characterized (3R, 6E) - [(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - It is related with the process of a heptene acid methyl ester.

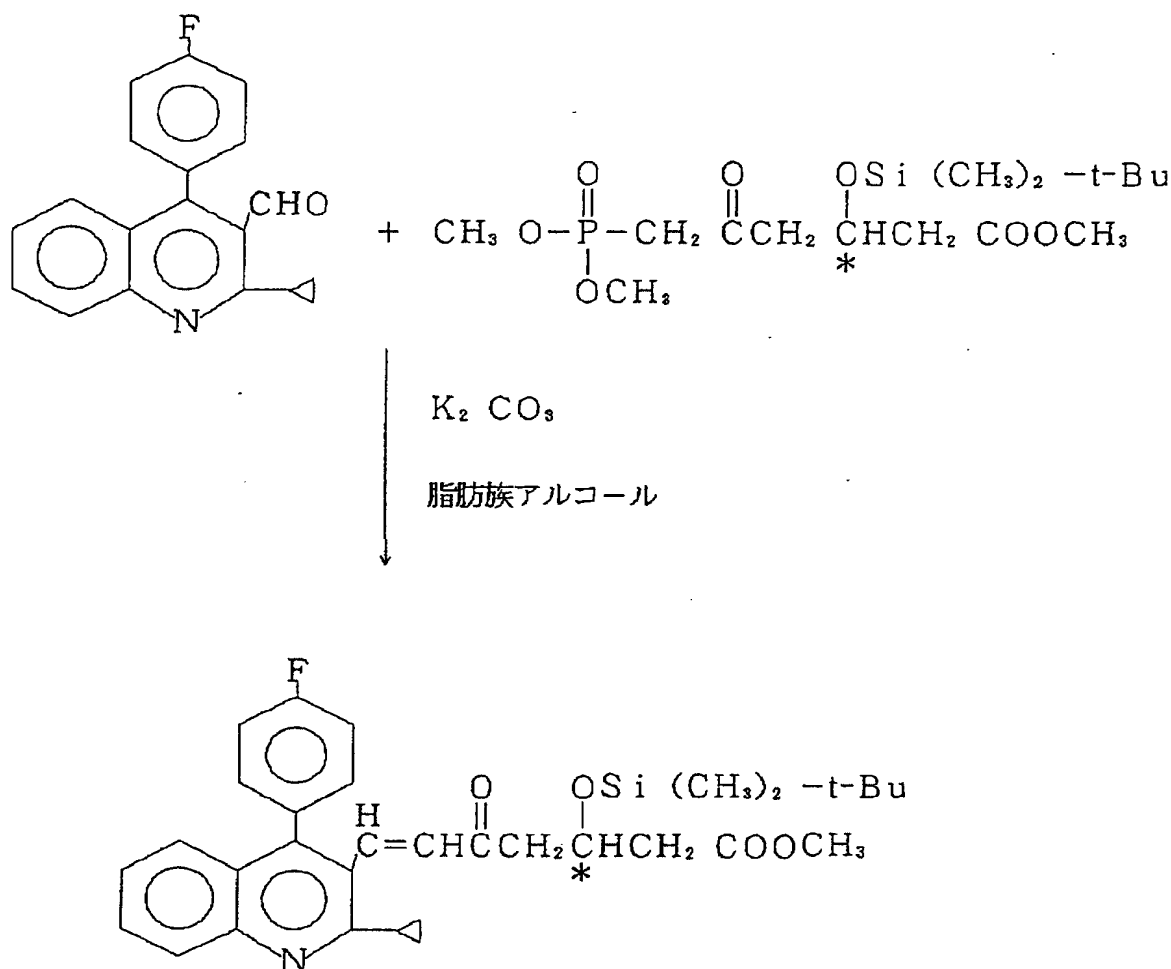
[0022] As for the fatty alcohol solvent used in the process of this invention, it is desirable that it is the solvent which mainly (especially preferably 80 to 100 capacity %, still more preferably 90 to 100 capacity %) contains the 2nd class or the 3rd class alcohol. Moreover, it is suitable that the aforementioned fatty alcohol solvent (especially the 2nd class or a 3rd class alcoholic solvent) contains about 30-20000 ppm of moisture in the process of this invention.

[0023] The compound of this invention is (R [ 3 ],E[ 6 ])-3. - [(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - It is a heptene acid methyl ester.

[0024] It is the method and journal chemistry (Journal of Medicinal Chemistry) which were indicated by JP,5-178841,A mentioned above from the compound of this invention, for example. OBU May Day SHINARU 1985, the 28th volume, No.3, and 347-358 It applies to the method indicated by the page correspondingly. 4-hydroxy - 3 - Methyl glutaryl-5- (human menopausal gonadotrophin) Co-A reductase prevention activity (E) which it has -6 - (S) - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRUE thenyl] 3, 4, 5, 6-tetrahydro - 4 - [ (R) - Hydroxy-2H - Pyran -2 - ON can be manufactured. ] The process of such a compound is a reaction formula (1) as shown below. [0025]

[Formula 9]





[0026] It can come out and express.

[0027] The 2-cyclo propyl-4--(4'-fluoro phenyl)3-quinoline carboxy aldehyde used in the process of this invention can be manufactured according to the method indicated by JP,1-279866,A.

[0028] For example, a \*\*2-amino-4'-fluorobenzo phenon and ethyl cyclo propionyl acetate are made to react as a process of this aldehyde. Ethyl-4--(4'-fluoro phenyl) 2 - Cyclo propyl quinoline -3 - \*\* Obtain ylcarboxylate and rank second. Diisobutyl aluminum hydroxide is made to react and it is 4-(4'-fluoro phenyl)-2. - Cyclo propyl -3 - After obtaining a hydroxymethyl quinoline, \*\* Make pyridinium chloro KURUME-TO + acetic-anhydride sodium react finally, and it is 2-cyclo propyl-4--(4'-fluoro phenyl) 3. - The method of manufacturing a quinoline carboxy aldehyde can be mentioned suitably.

[0029] (R)-3-tert-butyldimethyl silyloxy -6 used in the process of this invention - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - An oxo hexanoic-acid methyl ester is jar NARUOBU. May Day SHINARU It can manufacture according to the method indicated by chemistry (Journal of Medicinal Chemistry, 1987, the 30th volume, No.10, 1858-1873 page). For example, process 1-7 shown below The method of manufacturing can be mentioned suitably.

[0030] the methylene-chloride solution of Process 1:diethyl-3-hydroxy guru dripping-TO -- an imidazole -- and -- Add tert-butyl chloro dimethylsilyl, it is made to react and diethyl 3-[(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI] pentane dioate is obtained.

[0031] Process 2: Make a sodium hydroxide add and react to the methanol solution of the diethyl-3-[(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI] pentane dioate obtained at the process 1, and obtain reaction mixture. Remove methanol, benzene and an acetic anhydride are made to add and react to a residue from reaction mixture, and 3-[(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI] pentane diacid anhydride is obtained.

[0032] Process 3: Make 3-[(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] pentane diacid anhydride, the trimethylamine, the pyridine (N and N-dimethylamino), and the methylene chloride and (R)-phenyl ethanol obtained at the process 2 react, and obtain reaction mixture. After performing after treatment into the obtained reaction mixture, the diethylether solution of a diazomethane is made to react, and it is (3R, 1'R) methyl-1'-Phenylethyl-3-[(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] pentane dioate is obtained.

[0033] process 4: (3R, 1'R) methyl-1'- obtained at the process 3 the acetonitrile solution of hydrogen fluoride is added to phenylethyl-3-[(tert-butyldimethylsilyl)OKISHI] pentane dioate, and it reacts to it -- making -- (3R, 1'R)-methyl-1'-Phenylethyl-3-hydroxy pentane dioate can be obtained.

[0034] (3R, 1'R) methyl-1'- obtained at the process 4 by the reaction mixture of a Process 5:n-butyl lithium and dimethyl methyl phosphonate phenylethyl -- -- three -- -- hydroxy one -- a pentane -- dioate -- adding -- reacting -- making -- ((R)) -- -- a dimethyl -- [ -- four -- -- ((R)) -- -- phenylethoxy -- a carbonyl --] -- -- three -- -- hydroxy one -- the

[0035] a process -- six -- : -- a process -- five -- obtaining -- having had -- ((R)) -- -- a dimethyl -- [ -- four -- -- ((R)) -- -- phenylethoxy -- a carbonyl --] -- -- three -- -- hydroxy one -- the butyryl -- ] -- a methyl -- phosphonate -- an imidazole -- tert -- -- butyl -- chloro -- dimethylsilane -- reacting -- making -- ((R)) -- -- a dimethyl -- [ --

[0036] a process -- seven -- : -- a process -- six -- obtaining -- having had -- ((R)) -- a dimethyl -- [ -- three -- (tert-butyldimethyl silyloxy) -- four -- ((R)) -- phenylethoxy -- a carbonyl --] -- the butyryl -- ] -- a methyl -- phosphonate -- hydrogen -- activated carbon -- supporting -- having made -- palladium -- existence -- the bottom -- reacting -- making -- reaction mixture -- obtaining . After performing after treatment into the obtained reaction mixture, the ether solution of a diazomethane is made to add and react to it, and it is (R)-dimethyl [the 3-( tert-butyldimethyl silyloxy)-4-methoxycarbonyl butyryl]. Methyl phosphonate can be obtained.

[0037] (R)-3-tert-butyldimethyl silyloxy -6 in the process of this invention - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - An oxo hexanoic-acid methyl ester 2-cyclo propyl-4-(4'-fluoro phenyl) 3 for which the amount used is used - As opposed to one mol of quinoline carboxy aldehydes Usually, it is good in the amount of 0.5-2.0 mols which becomes comparatively, the amount of 0.8-1.5 mols which becomes comparatively is desirable, and the amount which is 1.0-1.3 mols and which becomes comparatively is still more desirable.

[0038] Commercial elegance should just be used for the potassium carbonate used in the process of this invention. The amount used of the potassium carbonate in the process of this invention is usually good in the amount of 0.5-2.0 mols which becomes comparatively to one mol of 2-cyclo propyl-4-(4'-fluoro phenyl)3-quinoline carboxy aldehydes used, its amount of 0.7-1.8 mols which becomes comparatively is desirable, and its amount which is 0.8-1.5 mols and which becomes comparatively is still more desirable.

[0039] As for the fatty alcohol solvent expressed with the general formula (1) used in the process of this invention, it is desirable that it is the solvent which mainly (especially preferably 80 to 100 capacity %, still more preferably 90 to 100 capacity %) contains the 2nd class or the 3rd class fatty alcohol. Moreover, in the process of this invention, the aforementioned fatty alcohol solvent (especially the 2nd class or the 3rd class fatty alcohol solvent) is suitable for 30-20, and containing about 000 ppm of moisture.

[0040] As a fatty alcohol solvent used in the process of this invention The solvent which the fatty alcohol of carbon numbers 1-10 (especially carbon numbers 1-6) mainly contains is desirable. For example, methyl alcohol (methanol), ethyl alcohol (ethanol), Propyl alcohol, isopropyl alcohol, a butanol, and an isobutanol At least 40 capacity %, The solvent made still more desirable especially 80-100 capacity % content can be mentioned suitably more than 50 capacity %, and the aforementioned fatty alcohol has propyl alcohol and the most desirable isopropyl alcohol in this invention.

[0041] In addition, the fatty alcohol solvent used by this invention may use a commercial fatty

alcohol solvent for a reaction as it is, may add little water and may use it for the reaction in this invention. Especially in this invention, when using the fatty alcohol solvent of the 2nd class or the 3rd class, reaction time is shortened by adding little water and using for a reaction. In this case, as moisture content to a fatty alcohol solvent, the water added can mention 30-20,000 ppm, and is 50-16,000 ppm preferably, and it is desirable that it is the rate of 100-15,000 ppm still more preferably.

[0042] in this invention, that the amount of the fatty alcohol solvent used should just usually be an amount with a rate of about 7.5-300 mols to one mol of 2-cyclo propyl-4-(4'-fluoro phenyl) 3-quinoline carboxy aldehydes, it is desirable that it is especially an amount with a rate of about 10-100 mols, and it is 15-80 mols -- it comes out comparatively and a certain thing is still more desirable

[0043] The 2-cyclo propyl-4-(4'-fluoro phenyl)3-quinoline carboxy aldehyde of the raw material compound used by the process of this invention has the low solubility to a fatty alcohol solvent, and in order not to dissolve in sufficient grade for advance of a reaction, it reacts by dissolving in other organic solvents and adding to a fatty alcohol solvent. The organic solvent has a desirable organic solvent which dissolves in a fatty alcohol solvent and does not bar advance of the reaction in this invention. As such other organic solvents, a non-proton system solvent like nitril system solvent [ like an ether system solvent like a cyclic ether system solvent like a tetrahydrofuran, diethylether and a diisopropyl ether, an acetonitrile and a propionitrile ], dichloromethane, halogenated-hydrocarbon system solvent [ like chloroform ], dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, 1, and 3-dimethyl-2-imidazolidone can be mentioned, for example.

[0044] In the process of this invention, although a fatty alcohol solvent may be a solvent with which only fatty alcohol consists of (100 Capacity %), when it is hard to dissolve a raw material compound to fatty alcohol as mentioned above, the fatty alcohol solvent used in this invention may be "a mixed solvent of fatty alcohol and other organic solvents" whose remainders of this solvent are other above-mentioned organic solvents while the above-mentioned fatty alcohol contains more than 50 capacity % especially more than 40 capacity % at least.

[0045] (R [ 3 ],E[ 6 ])-3 - [(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - The ratio of the isomer in an oxo-6-heptene acid methyl ester (R)-3-tert-buthyldimethyl silyloxy -6 before a reaction - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - There is no change of the ratio of an isomer by the ratio of the isomer of an oxo hexanoic-acid methyl ester, and the reaction [ in / this invention / it is substantially the same and ].

[0046] The reaction temperature in the process of this invention is usually -30-50 degrees C, is -25-40 degrees C preferably, and is -20-30 degrees C still more preferably.

[0047] In the process of this invention, although it is dependent on reaction temperature, the charge of a raw material, etc., it is usually 0.25 - 30 hours, and 0.3 - 24 hours of reaction time are desirable, and it is still more desirable. [ of 0.5 - 20 hours ]

[0048] In the process of this invention -(3R, 6E) 3 generated - [(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - A heptene acid methyl ester The method of obtaining this purpose compound from the included reaction mixture After adding and diluting an organic solvent to reaction mixture and removing an inorganic base by rinsing etc. that what is necessary is just to carry out combining the usual washing operation and separation operation, it is desirable to obtain the purpose compound by the method of using a solvent extraction, vacuum concentration, and a column chromatography etc.

[0049] As an organic solvent for dilution used in case the purpose compound is obtained, halogenated-hydrocarbon system solvents, such as ester system solvents, such as aromatic-hydrocarbon system solvents, such as benzene, toluene, and a xylene, ethyl acetate, and propyl acetate, a methylene chloride, and chloroform, can be mentioned, for example. Moreover, it is (R [ 3 ],E[ 6 ])-3 after rinsing of reaction mixture. - [(tert-butyldimethylsilyl )OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4'-(4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - The process below the aforementioned deprotection-izing can also be presented with a heptene acid methyl ester as it is.

[0050] In the process of this invention (R)-3-tert-buthyldimethyl silyloxy -6 which is a raw material compound - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - (R [ 3 ],E[ 6 ])-3 of an oxo hexanoic-acid

methyl ester and the purpose compound - [(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-7- [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - An optical isomer exists in a heptene acid methyl ester. In such a case, the optical isomer of the purpose compound which corresponds using optical resolution or the separated raw material compound by request can be obtained.

[0051] Moreover, it is also possible to process an optical isomer according to a usual optical-resolution method or a usual separation method, and to obtain each isomer. It can apply to both racemic modification and an optical isomer, and the process of this invention is (R)-3-tert-buthyldimethyl silyloxy -6. - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - The ratio of the isomer of an oxo hexanoic-acid methyl ester is not substantially influenced by the reaction. 3-[(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-7 which has each corresponding isomer - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - A heptene acid methyl ester is manufactured.

[0052]

[Effect of the Invention] -3 which is the compound of this invention (3R, 6E) - [(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - If a heptene acid methyl ester is used It is not necessary to manufacture an unnecessary compound (compound with reverse optical arrangement). 4-hydroxy - 3 - Methyl glutaryl-5- (HMG) Co-A reductase prevention activity (E) which it has -6 - (S) - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-RUORO phenyl) quinoline -3'-IRUETENIRU] 3, 4, 5, 6-tetrahydro - 4 - [ (R) - Hydroxy-2H - Pyran -2 - ON can be manufactured. ] 2-cyclo propyl-4--(4'-fluoro phenyl) 3 which is the aforementioned raw material compound according to the process of this invention - Quinoline carboxy aldehyde, (R) -3-tert-buthyldimethyl silyloxy -6 - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - An oxo hexanoic-acid methyl ester by making it react under existence of potassium carbonate and in a fatty alcohol solvent -3 which is the purpose compound (3R, 6E) - [(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - A heptene acid methyl ester It can manufacture with sufficient yield in a short time. Moreover, it is especially 3-tert. - Buthyldimethyl silyloxy -6 - Dimethoxy HOSUFINIRU -5 - The optical purity in an oxo hexanoic-acid methyl ester -3- obtained after a reaction end (3R, 6E) [(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU] -5 - Oxo -6 - Are substantially [ as the optical purity of a heptene acid methyl ester ] the same. Change does not take place to optical purity by the reaction.

[0053]

[Example] An example is shown below. The yield in an example is 2-cyclo propyl -4 - (--- four --- ' --- --- a fluoro --- a phenyl ---) --- --- three --- --- a quinoline --- a carboxy --- an aldehyde (mol) --- criteria --- (--- three --- R --- six --- E ---) --- --- three --- --- [ (tert-butyl dimethylsilyl) --- OKISHI --- ] --- --- seven --- --- [ --- two --- ' --- --- cyclo --- a propyl --- --- four --- ' --- - (4''-fluoro phenyl) ---

[0054] Example 12-cyclo propyl-4--(4'-fluoro phenyl)3-quinoline carboxy aldehyde 200mg (0.69mmol), (R) -3- [(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-6--(dimethoxy HOSUFINIRU)5- oxo hexanoic-acid methyl-ester 301mg (0.75mmol, 99%ee) --- isopropanol + tetrahydrofuran mixed-solvent 2.8ml[ --- mixing ratio (v/V) = --- 1:1; moisture-content: --- it dissolved in 0.63wt%] and the mixed solution was obtained 104mg (0.75mmol) of potassium carbonate is added to the obtained mixed solution, and it stirred for 15 hours and was made to react at a room temperature (20 degrees C). After adding and diluting 20ml of ethyl acetate to the obtained reaction mixture, 10ml of water washed (2 times). It dried after washing by having added sulfuric-anhydride magnesium to the organic layer obtained by performing liquid separation operation, it filtered, and filtrate was obtained. Carry out vacuum concentration of the obtained filtrate. About the obtained residue, it is a silica gel chromatography. - Separation refining is performed by [eluate; hexane:ethyl-acetate (v/V) =95:5]. 3R and (E[ 6 ]) -3- [(tert-butyl dimethylsilyl) OKISHI]-7- [2'-cyclo propyl-4' - (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5- Oxo-6- heptene acid methyl-ester 354mg --- it obtained (yield : 94%)

[0055]

<sup>1</sup> H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  
delta= 0.00 (s, 3H)

0.05(s,3H)  
 0.82(s,9H)  
 1.08(m,2H)  
 1.40(m,2H)  
 2.35(m,1H)  
 2.44(dd,1H,J=14.7 and 6.4Hz)  
 2.50(dd,1H,J=14.7 and 5.9Hz)  
 2.67(dd,1H,J=15.6 and 5.9Hz)  
 2.73(dd,1H,J=15.6 and 6.4Hz)  
 3.67(s,3H)  
 4.58(dq,1H,J=6.4 and 5.9Hz)  
 6.34(d,1H,J=16.6Hz)  
 7.18–7.25(m,4H)  
 7.33–7.39(m,2H)  
 7.64(d,1H,J=16.6Hz)  
 7.63–7.67(m,1H)  
 7.97(d,1H,J=8.3Hz)

[0056]

Elemental analysis : calculated value C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub> FSi;

C:70.30%, H:7.01%, N:2.56 measured-value;

C:70.28%, H:7.19%, N:2.55 IR(film); 778, 838, 1094, 1489, 1514 and 1606, 1740 cm<sup>-1</sup> [α]<sub>D</sub> 25 : -10.1 degrees (C= 1.02 and CHCl<sub>3</sub>)

[0057] obtained -(R [ 3 ], 6E) 3- [(tert-butyldimethylsilyl) OKISHI]-7-[2'-cyclo propyl-4 '- (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5- Oxo-6- The optical purity of a heptene acid methyl ester was measured on condition that the following. Consequently, optical purity was ee 99%.

[0058] optical-purity measurement condition: -- column; -- CHIRALCEL OD eluate; -- hexane: -- ethanol: -- trifluoroacetic-acid =100:0.3:0.01 (capacity factor)

The rate of flow ; 0.4 ml/min detection ; UV (wavelength : 260nm)

temperature; -- 30-degree-C sample concentration; -- 5mg / 10ml (eluate)

[0059] mixed-solvent [ of an example 2 isopropanol + tetrahydrofuran ] [ -- mixing ratio (V/V) = -- 1:1; moisture-content: -- instead of [ of 0.63wt% ] ] -- mixed-solvent [ of a methanol + tetrahydrofuran ] [ -- a mixing ratio (V/V) -- 2.8ml =1:1 ] was used, and also make it be the same as that of an example 1 (R [ 3 ],E[ 6 ])-3 - [(tert-butyldimethylsilyl) OKISHI] -7 - [2'-cyclo propyl-4 '- (4''-fluoro phenyl) quinoline -3'-IRU]-5-oxo -6 - Heptene acid methyl-ester 309mg was obtained. (Yield : 82%)

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-127585

(43)公開日 平成8年(1996)5月21日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 F 7/18		R		
// C 0 7 D 405/06	2 1 5			
C 0 7 M 7:00				

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 10 頁)

(21)出願番号	特願平6-276395	(71)出願人	000000206 宇部興産株式会社 山口県宇部市西本町1丁目12番32号
(22)出願日	平成6年(1994)11月10日	(71)出願人	000003986 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1
(31)優先権主張番号	特願平6-212960	(72)発明者	原田 勝正 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
(32)優先日	平6(1994)9月6日	(72)発明者	松下 明生 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部 興産株式会社宇部研究所内
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 柳川 泰男

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光学活性な3-オキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸誘導体及びその製造方法

(57)【要約】 (修正有)

【目的】新規な光学活性な3-オキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸誘導体を高収率で容易に得ることができる方法をを提供する。

【構成】 (3E, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステル及び2'-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドと(R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサン酸メチルエステルとを、炭酸カリウムが存在下、脂肪族アルコール溶媒中で反応させることより新規な光学活性な3-オキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸誘導体を製造する方法に係わる。

(2)

特開平8-127585

1

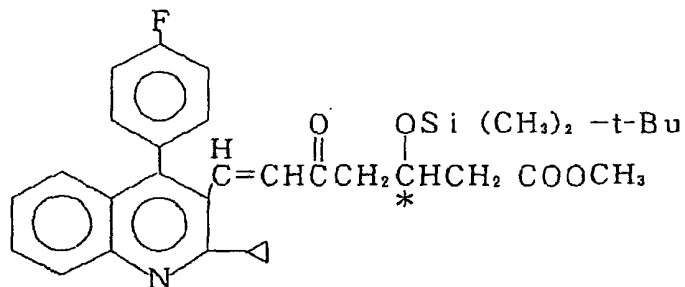
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

\* 【化1】

\*



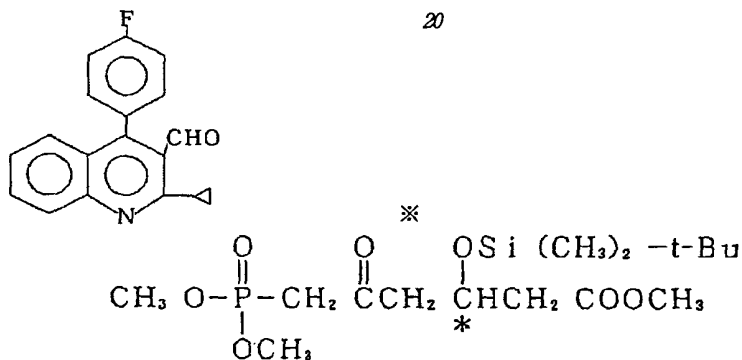
で表される (3R, 6E) - 3 - [ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 7 - [2'-シクロプロピル-4' - (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル] - 5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステル

※で表される 2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドと、式【化3】

【請求項2】 式

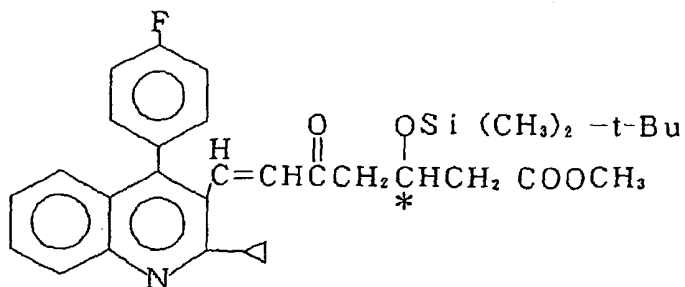
【化2】

20



(R) - 3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサン酸メチルエステルとを、炭酸カリウムの存在下、脂肪族アル★

★コール溶媒中で反応させて、式【化4】



で表される (3R, 6E) - 3 - [ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 7 - [2'-シクロプロピル-4' - (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル] - 5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルを生成させることを特徴とする (3R, 6E) - 3

- [ (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 7 - [2'-シクロプロピル-4' - (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル] - 5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルの製法。

【請求項3】 脂肪族アルコールが第2級又は第3級脂

3

脂肪アルコールを主として含む溶媒である請求項2記載の製法。

【請求項4】 脂肪族アルコール溶媒が水分を約30～20,000ppm含有する請求項2記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルである新規な光学活性な3-オキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸誘導体およびその製法に関する。前述の(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルは、血中コレステロール低下剤(4-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-5-(HMG) Co-Aリダクターゼ阻害剤)を合成する際に中間体として有用である。

【0002】本発明の目的化合物である(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルは、特開平5-178841号公報に記載された方法に準じて、フッ化水素を用いて脱tert-ブチルジメチルシリル化を行い(3R, 6E)-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-3-ヒドロキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルを誘導し、さらにジエチルメトキシボラン、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH<sub>4</sub>)を用いてシン還元を行って(3R, 5S, 6E)-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸メチルエステルに誘導できる。

【0003】前述のようにして製造される(3R, 5S, 6E)-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸メチルエステルは、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1985年、第28巻、No. 3、347～358頁)に記載の方法に準じて、水酸化ナトリウム、塩酸で処理すれば、4-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-5-(HMG) Co-Aリダクターゼ阻害活性を有する(E)-6-(S)-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イルエチル] 3,4,5,6-テトラヒドロ-4-(R)-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オン(以下最終化合物という)を得ることができる。

【0004】

【従来技術】最終化合物のラセミ体およびその製法は、特開平1-279866号公報に開示されている。その製法は①(E)-3-[4'-(4'-フルオロフェニル)-

4

2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]プロペンアルデヒドとアセト酢酸エチルとを反応させ、エチル(E)-7-[4'-(4'-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エノエート(以下1水酸基化合物という)を得る。②得られた1水酸基化合物を、還元してエチル(E)-3,5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4'-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]-ヘプト-6-エノエート(以下2水酸基化合物という)を得る。③得られた2水酸基化合物のエステルを加水分解して、(+)- (E)-3,5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4'-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]ヘプト-6-エン酸を得る。また最終化合物のラセミ体の光学分割法は、特開平5-178841号公報に開示されている。その光学分割法は④(+)- (E)-3,5-ジヒドロキシ-7-[4'-(4'-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]ヘプト-6-エン酸とD-(+)-フェネチルアミンとを反応させて、(E)-3-(R)-5-(S)-ジヒドロキシ-7-[4'-(4'-フルオロフェニル)-2'-シクロプロピルキノリン-3'-イル]ヘプト-6-エン酸・D-(+)-フェネチルアミン塩を得る。⑤該塩に、1N-塩酸を作用させて最終化合物に導くという方法であった。

【0005】この方法は、1水酸基化合物はラセミ体で製造されており、このためにシン還元を行って得られた2水酸基化合物もラセミ体で得られる。そのために、①2つの不斉炭素原子が存在するために選択的なラセミ化が難しく、回収不能な逆の光学配置を持つ不要な化合物を製造する必要がある。②光学分割による分割収率が悪い。という点で工業的には満足する方法ではなかった。

【0006】芳香族アルデヒドとオキシグルタル酸エステル誘導体とを反応させて3-オキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸誘導体を製造する方法としては、以下に示すような方法がある。

①バイオオルガニック アンド メディシナル ケミストリー レター (Bio-organic & Medicinal Chemistry letters, 1991年、1巻、No. 3、161-164頁)には、芳香族アルデヒドとしてベンズアルデヒドと、オキシグルタル酸エステル誘導体として(R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-(ジメトキシホスフィニル)-5-オキソヘキサノ酸メチルとを、アセトニトリル溶液中、リチウムクロライドの存在下、塩基として1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカン-7-エン(以下DBUという)を用いて反応させて(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5-オキソ-7-フェニル-6-ヘプテン酸メチルを得る方法が開示されている。しかし、前述の方法①では収率が71%と低い点で工業的に満足する方法ではなかった。

【0007】②ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1991年、



34巻、No.1、367-373頁)には、複素環芳香族アルデヒドとして4-[6-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルエチル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドと、オキシグルタル酸エステル誘導体として(3R, 1', S)-1-(1'-ナフチル)エチル-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-(ジメチルホスフィニル)-5-オキソヘキサノエートとを、ジクロロメタン溶液中、リチウムクロライドの存在下DBUを用いて反応させて、[R-(R\*, R\*)]-1-フェニルエチル-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[6-フルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチルエチル)-3-キノリン]-5-オキソ-6-ヘプテノエートを得る方法が開示されている。しかし、この方法②は、収率が33%と低いという点で、工業的に満足する方法ではなかった。

【0008】③ジャーナル オブ オルガニック ケミストリー (Journal of organic Chemistry, 1992年、57巻、No.6、1935-1937頁)に、脂肪族アルデヒドとして(1S, 2S, 4aR, 6S, 8S, 8aS)-1, 2, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-2-メチル-8-[(2'', 2''-ジメチル-1''-オキソ-ブチル)オキシ]-6-[(E)-1-プロペニル]ナフタレン-1-カルバルデヒドと、オキシグルタル酸エステル誘導体として(R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-(ジメトキシホスフィニル)-5-オキソヘキサノ酸メチルエステルとを、イソプロパノール溶液中、塩基として炭酸カリウム又は炭酸セシウムを用いて反応させて、メチル(1S, 2S, 4aR, 6S, 8S, 8aS, 3'R)-7-[1, 2, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-オクタヒドロ-2-メチル-8-[(2'', 2''-ジメチル-1''-オキソ-ブチル)オキシ]-6-[(E)-1-プロペニル]ナフタレン]-3'-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-5'-オキソ-6'-ヘプテノエートを得る方法が開示されている。

【0009】しかし、この方法③は、反応速度が大変遅く、反応が完結するまでに2~3日を必要とし、しかも転化率は25%と低く、収率も低いという点で、工業的に満足する方法ではなかった。また、塩基として炭酸セシウムを使用し、tert-ブタノール溶液中で、同様の反応を行う方法も開示されているが、この方法も反応速度が遅く、反応開始後4日目で原料転化率が78%と低く、収率も53%である点で工業的に満足する方法では

なかった。従って、公知の製法①~③のいずれもが、光学活性な3-オキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸誘導体を得る工業的方法としては、不満があった。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、前記の公知の製法における問題点を改良すべく、鋭意検討した結果、溶媒として脂肪族アルコール溶媒を使用すると共に、塩基として炭酸カリウムを使用して、2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドと(R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサノ酸メチルエステルとを反応させることにより、新規な光学活性な3-オキシ-5-オキソ-6-ヘプテン酸誘導体(以下目的化合物ともいう；(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステル)を得て、該目的化合物を用いることにより、不要な化合物を製造せず、光学分割を行うことなく最終目的物が得られることを見出して本発明を完成した。

【0011】従って、本発明は、目的化合物および目的化合物を収率よく製造する方法を提供することを目的とする。本発明は、新規な(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルおよび2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドと(R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサノ酸メチルエステルとを炭酸カリウムの存在下、脂肪族アルコール溶媒中で反応させて、短時間で新規な(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルを収率よく製造する方法を提供することを目的とする。

【0012】

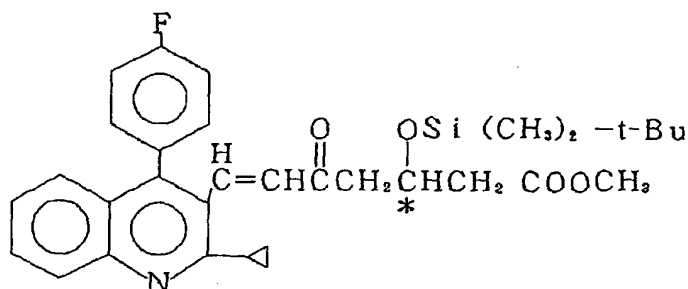
【課題を解決するための手段】本発明の第1の発明は、式

【0013】

【化5】

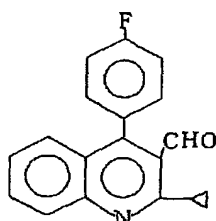
7

8

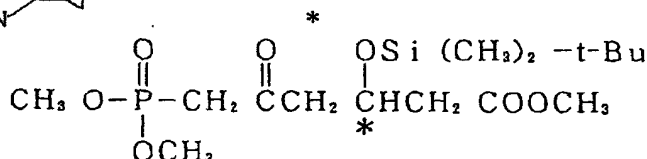


【0014】で表される (3R, 6E) -3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -7- [2'-シクロプロピル-4'- (4'-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル] -5- オキソ-6- ヘプテン酸メチルエステルに関し、  
 【0015】本発明の第2の発明は、式  
 【0016】  
 【化6】

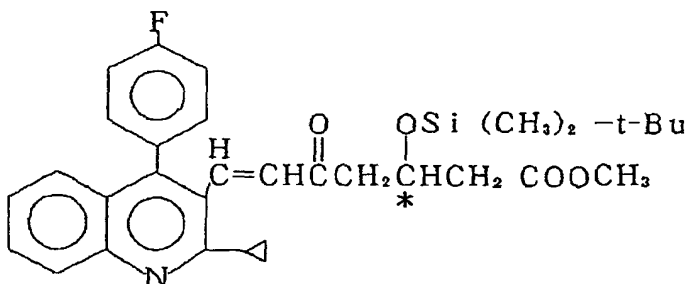
\* 【0017】で表される 2-シクロプロピル-4- (4'-フルオロフェニル) -3- キノリンカルボキシアリデヒドと、式  
 【0018】  
 【化7】



20



【0019】で表される (R) -3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6- ジメトキシホスフィニル-5- オキソヘキサン酸メチルエステルとを炭酸カリウムの存在下、脂肪族アルコール中で反応させて、式  
 【0020】  
 【化8】



【0021】で表される (3R, 6E) -3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -7- [2'-シクロプロピル-4'- (4'-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル] -5- オキソ-6- ヘプテン酸メチルエステルを生成させることを特徴とする (3R, 6E) -3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] -7- [2'-シクロプロピル-4'- (4'-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル] -5- オキソ-6- ヘプテン酸メチルエステルの製法に関する。 50

【0022】本発明の製法において使用する脂肪族アルコール溶媒は、第2級又は第3級アルコールを主として (特に好ましくは80~100容量%、更に好ましくは90~100容量%) 含む溶媒であることが好ましい。また、本発明の製法では、前記脂肪族アルコール溶媒 (特に第2級又は第3級アルコール溶媒) が水分を30~20000ppm程度含有していることが好適である。

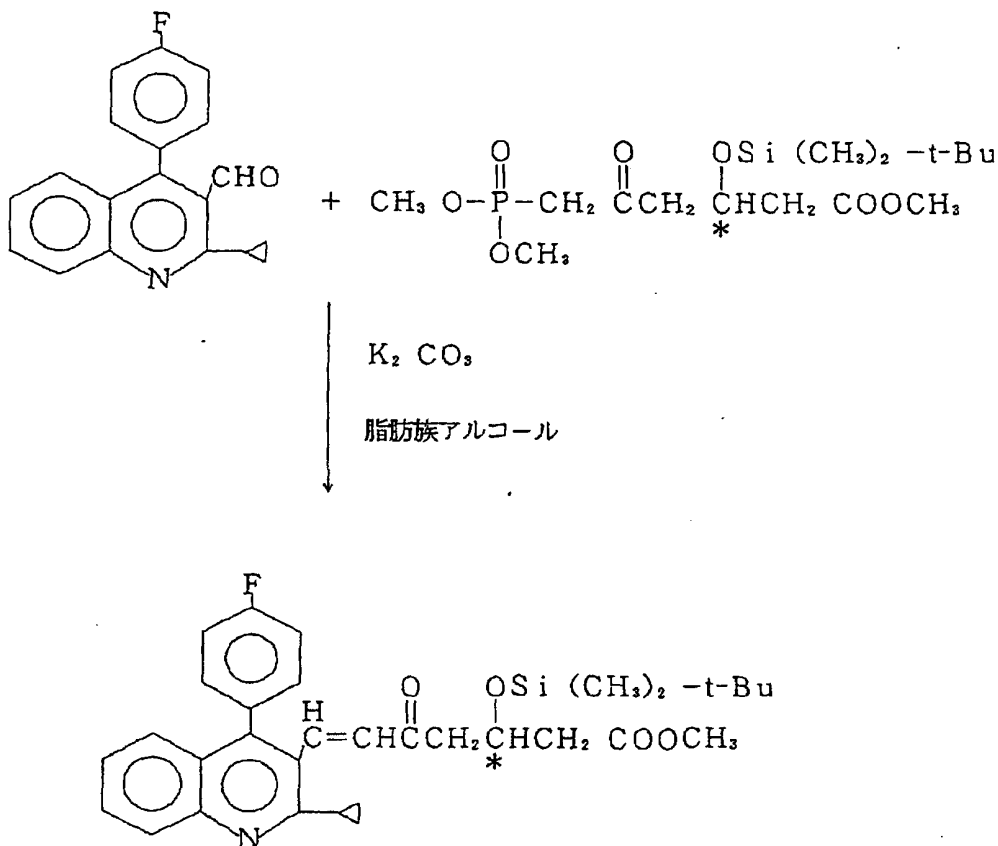
【0023】本発明の化合物は、(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルである。

【0024】本発明の化合物からは、例えば前述した特開平 5-178841 号公報に記載された方法及びジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1985年, 第28巻, No. 3, 347 ~ 358 頁) に記載された方法に準じて、4-ヒドロキ \* 10

\*シ-3-メチルグルタリル-5-(HMG) Co-Aリダクターゼ阻害活性を有する (E)-6-(S)-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イルエテニル] 3,4,5,6-テトラヒドロ-4-(R)-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを製造することができる。このような化合物の製法は、例えば、次に示すような反応式 (1)、

【0025】

【化9】



【0026】で表すことができる。

【0027】本発明の製法において使用する2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドは、例えば特開平 1-279866 号公報に記載されている方法に準じて製造することができる。

【0028】このアルデヒドの製法としては、例えば、①2-アミノ-4'-フルオロベンゾフェノンとエチルシクロプロピオニルアセテートとを反応させて、エチル-4-(4'-フルオロフェニル)-2-シクロプロピルキノリン-3-イルカルボキシレートを得て、②次いで、水素化ジイソブチルアルミニウムとを反応させて、4-(4'-フル

オロフェニル)-2-シクロプロピル-3-ヒドロキシメチルキノリンを得た後、③最後にピリジニウムクロクロメート+無水酢酸ナトリウムとを反応させて、2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドを製造する方法を好適に挙げることができる。

【0029】本発明の製法において使用する (R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサン酸メチルエステルは、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1987年, 第30巻, No. 10, 1858-1873 頁) に記載された方法に準じて製造することがで

きる。例えば以下に示す工程1～7によって製造する方法を好適に挙げることができる。

【0030】工程1：ジエチル-3-ヒドロキシグルタレート塩化メチレン溶液に、イミダゾールおよび tert-ブチルクロロジメチルシリルを加えて反応させてジエチル3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ペンタンジオエートを得る。

【0031】工程2：工程1で得られたジエチル-3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ペンタンジオエートのメタノール溶液に、水酸化ナトリウムを添加して反応させ反応混合物を得る。反応混合物よりメタノールを除去し、残渣にベンゼンと無水酢酸を加えて反応させて3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ペンタン二酸無水物を得る。

【0032】工程3：工程2で得られた3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ペンタン二酸無水物、トリメチルアミン、(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、塩化メチレンと(R)-フェニルエタノールとを反応させ反応混合物を得る。得られた反応混合物に後処理を行った後、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を反応させて(3R,1'-R)-メチル-1'-フェニルエチル-3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ペンタンジオエートを得る。

【0033】工程4：工程3で得られた(3R,1'-R)-メチル-1'-フェニルエチル-3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕ペンタンジオエートにフッ化水素のアセトニトリル溶液を加えて反応させて、(3R,1'-R)-メチル-1'-フェニルエチル-3-ヒドロキシペンタンジオエートを得ることができる。

【0034】工程5：n-ブチルリチウムとジメチルメチルホスホナートとの反応液に、工程4で得られた(3R,1'-R)-メチル-1'-フェニルエチル-3-ヒドロキシペンタンジオエートを加えて反応させて、(R)-ジメチル[4-〔(R)-フェニルエトキシカルボニル〕-3-ヒドロキシブチリル]メチルホスホナートを得ることができる。

【0035】工程6：工程5で得られた(R)-ジメチル[4-〔(R)-フェニルエトキシカルボニル〕-3-ヒドロキシブチリル]メチルホスホナート、イミダゾールと、tert-ブチルクロロジメチルシリルとを反応させて、(R)-ジメチル[3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕-4-〔(R)-フェニルエトキシカルボニル〕ブチリル]メチルホスホナートを得ることができる。

【0036】工程7：工程6で得られた(R)-ジメチル[3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕-4-〔(R)-フェニルエトキシカルボニル〕ブチリル]メチルホスホナートと、水素とを、活性炭に担持させたパラジウムの存在下、反応させて反応混合物を得る。得られた反応混合物に後処理を行った後、ジアゾメタンのエ

ーテル溶液を加えて反応させて(R)-ジメチル[3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕-4-メトキシカルボニルブチリル]メチルホスホナートを得ることができる。

【0037】本発明の製法における(R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサン酸メチルエステルは、その使用量が、使用される2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒド1モルに対して、通常0.5～2.0モルの割合となる量でよく、0.8～1.5モルの割合となる量が好ましく、1.0～1.3モルの割合となる量が更に好ましい。

【0038】本発明の製法において使用する炭酸カリウムは、市販品を用いればよい。本発明の製法における炭酸カリウムは、その使用量が、使用される2-シクロプロピル-4-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒド1モルに対して、通常0.5～2.0モルの割合となる量でよく、0.7～1.8モルの割合となる量が好ましく、0.8～1.5モルの割合となる量が更に好ましい。

【0039】本発明の製法において使用する一般式(1)で表される脂肪族アルコール溶媒は、第2級又は第3級脂肪族アルコールを主として(特に好ましくは80～100容量%、更に好ましくは90～100容量%)含む溶媒であることが好ましい。また、本発明の製法では、前記脂肪族アルコール溶媒(特に第2級又は第3級脂肪族アルコール溶媒)が水分を30～20,000ppm程度含有していることが好適である。

【0040】本発明の製法において使用される脂肪族アルコール溶媒としては、炭素数1～10(特に炭素数1～6)の脂肪族アルコールが主として含有されている溶媒が好ましく、例えば、メチルアルコール(メタノール)、エチルアルコール(エタノール)、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノールを少なくとも40容量%、特に50容量%以上、更に好ましくは80～100容量%含有する溶媒を好適に挙げることができ、本発明では、前記脂肪族アルコールはプロピルアルコール、イソプロピルアルコールが最も好ましい。

【0041】なお、本発明で用いる脂肪族アルコール溶媒は、市販の脂肪族アルコール溶媒をそのまま反応に用いてもよいし、少量の水を添加して本発明における反応に用いてもよい。本発明では、特に第2級又は第3級の脂肪族アルコール溶媒を使用する場合に、少量の水を添加して反応に用いることにより、反応時間が短縮される。この場合に添加される水は、脂肪族アルコール溶媒に対する水分含量として、例えば30～20,000ppmを挙げることができ、好ましくは50～16,000ppmであり、更に好ましくは100～15,000ppmの割合であることが好ましい。

【0042】本発明において脂肪族アルコール溶媒の使用量は、2-シクロプロピル-4- (4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒド 1 モルに対して通常 7.5~300 モル程度の割合の量であればよく、10~100 モル程度の割合の量であることが特に好ましく、15~80 モルの割合であることが更に好ましい。

【0043】本発明の製法で使用する原料化合物の2-シクロプロピル-4- (4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドは、脂肪族アルコール溶媒に対する溶解度が低く、反応の進行に十分な程度には溶解しないため、他の有機溶媒に溶解して、脂肪族アルコール溶媒に添加して反応を行う。その有機溶媒は、脂肪族アルコール溶媒に溶解し、本発明における反応の進行を妨げないような有機溶媒が好ましい。そのような他の有機溶媒としては、例えばテトラヒドロフランのような環状エーテル系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルのようなエーテル系溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリドンのような非プロトン系溶媒を挙げることができる。

【0044】本発明の製法において、脂肪族アルコール溶媒は脂肪族アルコールのみ (100 容量%) からなる溶媒であってもよいが、前述のように原料化合物が脂肪族アルコールに対して溶解し難い場合には、本発明において使用する脂肪族アルコール溶媒は、前述の脂肪族アルコールが少なくとも 40 容量%以上、特に 50 容量%以上含有していると共に、該溶媒の残部が前述の他の有機溶媒である『脂肪族アルコールと他の有機溶媒との混合溶媒』であってもよい。

【0045】(3R, 6E)-3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-7- [2'-シクロプロピル-4'- (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル]-5- オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルにおける異性体の比率は、反応前の (R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5- オキソヘキサン酸メチルエステルの異性体の比率と実質的に同一であり、本発明における反応によって異性体の比率の変化がない。

【0046】本発明の製法における反応温度は、通常 30~50℃であり、好ましくは 25~40℃であり、更に好ましくは 20~30℃である。

【0047】本発明の製法においては、反応時間は反応温度、原料の仕込み量などに依存するが、通常 0.25~30 時間であり、0.3~2.4 時間が好ましく、0.5~2.0 時間が更に好ましい。

【0048】本発明の製法において、生成した (3R, 6E)-3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-7- [2'-シクロプロピル-4'- (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル]-5- オキソ-6-ヘプテン酸メチ

ルエステルを含む反応混合物から該目的化合物を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組み合わせればよく、例えば、反応液に有機溶媒を添加して希釈し、水洗などにより無機塩基を除いた後に、溶媒抽出、減圧濃縮、カラムクロマトグラフィーを用いる方法などで目的化合物を得ることが好ましい。

【0049】目的化合物を得る際に用いる希釈用の有機溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピルなどのエステル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒を挙げることができる。また、反応液の水洗後に、(3R, 6E)-3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-7- [2'-シクロプロピル-4'- (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル]-5- オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルは、そのまま前記の脱保護化以下の工程に供することもできる。

【0050】本発明の製法においては、原料化合物である (R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5- オキソヘキサン酸メチルエステル及び目的化合物の (3R, 6E)-3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-7- [2'-シクロプロピル-4'- (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル]-5- オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルには、光学異性体が存在する。そのような場合は、所望により光学分割または分離された原料化合物を用いて対応する目的化合物の光学異性体を得ることができる。

【0051】また、光学異性体を、通常の光学分割法または分離法に従って処理し、それぞれの異性体を得ることも可能である。本発明の製法はラセミ体、光学異性体のいずれにも適用でき、(R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5- オキソヘキサン酸メチルエステルの異性体の比率は反応によって実質的には影響を受けず、それぞれの対応する異性体を有する 3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-7- [2'-シクロプロピル-4'- (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル]-5- オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルが製造される。

【0052】

【発明の効果】本発明の化合物である (3R, 6E)-3- [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ]-7- [2'-シクロプロピル-4'- (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イル]-5- オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルを使用すれば、不要な化合物 (逆の光学配置を持つ化合物) を製造する必要がなく、4-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-5- (HMG) Co-A リダクターゼ阻害活性を有する (E)-6- (S)- [2'-シクロプロピル-4'- (4''-フルオロフェニル) キノリン-3'-イルエチル] 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-4- (R)-ヒドロキシ-2H-ピラン-2-オンを製造することができる。本発明の製法によれば、前記の原料化合物である 2-シクロプロピル-4-

(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒドと、(R)-3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサン酸メチルエステルとを、炭酸カリウムの存在下、脂肪族アルコール溶媒中で反応させることにより、目的化合物である(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルを、短時間で収率よく製造することができる。また、特に3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-6-ジメトキシホスフィニル-5-オキソヘキサン酸メチルエステルにおける光学純度は、反応終了後に得られる(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルの光学純度と実質的に同じであり、反応により光学純度に変化は起こらない。

## 【0053】

【実施例】以下に実施例を示す。実施例中の収率は2-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒド(モル)基準の(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステル(モル)の収率である。

## \*【0054】実施例1

2-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)-3-キノリンカルボキシアルデヒド200mg(0.69mmol)と、(R)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-6-(ジメトキシホスフィニル)-5-オキソヘキサン酸メチルエステル301mg(0.75mmol, 99% ee)とをイソプロパノール+テトラヒドロフラン混合溶媒2.8ml(混合比(V/V)=1:1; 水分含量: 0.63wt%)に溶解して混合溶液を得た。得られた混合溶液に炭酸カリウム104mg(0.75mmol)を加えて室温(20℃)で15時間攪拌して、反応させた。得られた反応液に酢酸エチル20mlを加えて希釈した後、水10mlで洗浄を行った(2回)。洗浄後、分液操作を行って得られた有機層に、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥を行い、濾過して濾液を得た。得られた濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル(V/V)=95:5)で分離精製を行って、(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステル354mg得た(収率: 94%)。

## 【0055】

\*

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

δ=0.00 (s, 3H)  
0.05 (s, 3H)  
0.82 (s, 9H)  
1.08 (m, 2H)  
1.40 (m, 2H)  
2.35 (m, 1H)  
2.44 (dd, 1H, J=14.7 and 6.4Hz)  
2.50 (dd, 1H, J=14.7 and 5.9Hz)  
2.67 (dd, 1H, J=15.6 and 5.9Hz)  
2.73 (dd, 1H, J=15.6 and 6.4Hz)  
3.67 (s, 3H)  
4.58 (dq, 1H, J=6.4 and 5.9Hz)  
6.34 (d, 1H, J=16.6Hz)  
7.18-7.25 (m, 4H)  
7.33-7.39 (m, 2H)  
7.64 (d, 1H, J=16.6Hz)  
7.63-7.67 (m, 1H)  
7.97 (d, 1H, J=8.3Hz)

## 【0056】

元素分析 : 計算値 C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>4</sub> FSi;  
C: 70.30%, H: 7.01%, N: 2.56  
測定値;  
C: 70.28%, H: 7.19%, N: 2.55  
IR (film); 778, 838, 1094, 148

9, 1514, 1606, 1740 cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -10.1° (C=1.02, CHCl<sub>3</sub>)

【0057】得られた(3R, 6E)-3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-7-[2'-シクロプロピル-4'-(4'-フルオロフェニル)キノリン-3'-イル]-5

- オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステルの光学純度を以下の条件で測定した。その結果、光学純度は99% eeであった。

【0058】光学純度測定条件：

カラム；CHIRALCEL OD

溶離液；ヘキサン：エタノール：トリフルオロ酢酸＝100：0.3：0.01（容量比）

流速；0.4ml/min

検出；UV（波長：260nm）

温度；30℃

サンプル濃度；5mg/10ml（溶離液）

【0059】実施例2

イソプロパノール+テトラヒドロフランの混合溶媒（混合比（V/V）＝1：1；水分含量：0.63wt%）の代わりにメタノール+テトラヒドロフランの混合溶媒〔混合比（V/V）＝1：1〕を2.8ml用いたほかは、実施例1と同様にして、(3R, 6E)-3-〔(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ〕-7-〔2'-シクロプロピル-4'-（4'-フルオロフェニル）キノリン-3'-イル〕-5-オキソ-6-ヘプテン酸メチルエステル309mgを得た。（収率：82%）

---

フロントページの続き

(72)発明者 河内 康弘

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内

(72)発明者 佐々木 浩史

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部  
興産株式会社宇部研究所内